

## · 证治探讨 ·

# 缺血性中风治疗性血管新生与活血化瘀

冯桂贞<sup>1</sup> 吕崇山<sup>2</sup>

中图分类号: R255.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-745X(2006)04-0395-02

**【摘要】** 活血化瘀,瘀血去则新血生,称之为“祛瘀生新”。生新不仅是传统意义上的生新血,还包含有新生络的含义,瘀血去,则新血及新络生,生新又反过来促进瘀血祛除,这与缺血性中风治疗性血管新生有异曲同工之妙。活血化瘀可促进缺血脑组织的血管生成生长因子的释放,不仅可促血管新生,改善缺血脑组织的血供,而且还具有促进神经发生、神经营养、神经保护和抗凋亡作用,促进神经功能恢复,改善预后,从而为活血化瘀治疗缺血性中风提供新的理论依据。

**【关键词】** 缺血性中风 活血化瘀 血管新生

缺血性中风又称缺血性脑血管病,其治疗关键是抗脑水肿、改善脑血循环及脑保护,从而恢复缺血区的血供,挽救濒死的神经元。其治疗手段主要有降低颅内压、调控血压、抗凝、溶栓、保护微循环及脑保护等。近来中风后脑组织的治疗性血管新生逐渐成为临床治疗的又一新热点,研究表明<sup>[1,2]</sup>:脑组织血管密度高的卒中患者预后明显好于血管密度低的患者,脑血管新生可明显改善缺血区周围的组织灌注,弥补因血流量不足导致的脑损伤,缩小脑梗死体积,重塑神经结构,使神经功能尽快尽可能恢复。

## 1 治疗性血管新生与缺血性中风

脑的血管生成分为血管发生、动脉形成和血管新生,其中血管新生提及较多。动脉形成是指已经存在的小动脉的直径和长度的增大而形成侧支循环的扩大。血管发生是指内皮祖细胞或成血管细胞原位进行分化、聚集,形成血管的过程,以前血管发生只在胚胎发育过程中存在,目前发现,在中风梗死灶周围有新的血管形成,这些新生的血管内皮上有由骨髓分化而来的内皮细胞,这说明血管发生也是中风后新血管形成发生的机制之一。血管新生一般发生在中风后缺血组织周围即半暗带,其基本过程:缺血性中风后局部脑组织因缺氧、炎症、应激、血流剪切应力改变,致神经元、血管内皮细胞、神经胶质细胞、巨噬细胞等合成释放大量的血管生成生长因子(VGF),其中重要的有内皮细胞生长因子(VEGF)及成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板源生长因子(PDGF)、血管生成素(ANG)等刺激血管新生,同时释放基质金属蛋白酶(MMPs),使内皮细胞基底膜断裂、降解,细胞外基质(ECM)降解,内皮细胞

反复移行、增殖形成新的血管腔,管腔之间吻合重塑形成新的血管网。脑血管闭塞缺血后,血管新生被立即启动,局部 VEGF、FGF、ANG 等表达增加,自发刺激产生血管新生,但这种血管新生尚不足以改善脑缺血后神经元血供及神经功能恢复。治疗性血管新生就是利用外源性的血管生成因子如 VEGF 转入缺血脑组织中,直接补偿自身血管新生的不足,增强脑缺血后血管新生,促进神经元血供及神经功能恢复。最新研究证实<sup>[3]</sup>,在脑缺血血管新生同时,VEGF 对神经系统还具有促进神经发生、直接的神经营养、神经保护及抗凋亡作用,这些对神经功能恢复有很大帮助。

## 2 活血化瘀与缺血性中风

缺血性中风发生的病因病理主要有高血压脑小动脉硬化或脑动脉粥样硬化斑块致血管腔狭窄及粥样硬化斑块发生破裂、溃疡、出血而诱发血小板黏附、聚集致凝血和血栓形成,使本已狭窄的管腔更窄甚至闭塞,血流缓慢及停滞,继之脑血流障碍,脑缺血、缺氧,脑水肿,最终导致脑组织损伤等。结合患者有老年斑、舌质紫暗、瘀斑瘀点,脉涩结代均属于中医血瘀范畴,符合“血瘀内结”、“脑脉痹阻”、“血行失度”、“血脉不通”的理论。活血化瘀中药通过增加脑血流量、改善血液流变性及抑制血小板聚集;减轻脑水肿,改善能量代谢;保护脑组织神经元,改善脑功能;减轻炎症反应及免疫损伤;调节神经递质紊乱;清除自由基,抗脂质过氧化;降低兴奋性氨基酸含量;减轻钙超载拮抗神经毒性作用;调节内皮素对脑缺血的影响;抑制脑神经元的凋亡等等<sup>[4]</sup>,以起改善脑血循环、恢复缺血区血供、挽救濒死的神经元、脑保护、抗脑水肿的作用。治疗性血管新生可明显改善缺血区周围的组织灌注,缩小脑梗死体积,恢复神经功能,明显地改善患者的预后<sup>[5]</sup>。活血化

1 福建省厦门市中医院(厦门 361001)

2 厦门大学医学院中医系(厦门 361005)

瘀是中医最常用的缺血性中风的治法,因此近来活血化瘀与治疗性血管新生的关系成为了关注的热点<sup>[6]</sup>。

### 3 活血化瘀与缺血性中风治疗性血管新生

缺血性中风相当中医学的“薄厥”、“大厥”、“仆击”、“痺风”、“偏风”、“偏枯”等范畴,病机特点是气血逆乱,“血菀于上”,即瘀血不通,脑脉痹阻。大量基础和临床研究证实,活血化瘀是缺血性中风十分有效而常规的治疗方法<sup>[5]</sup>,其作用机理有改善脑血循环、恢复缺血区的血供、脑保护作用、抗脑水肿。鉴于治疗性血管新生能有效地恢复脑组织血供,促进神经发生、神经营养、神经保护和抗凋亡。因此活血化瘀的促血管新生疗法逐渐被引起重视。中医学认为,活血可祛瘀,瘀血去则新血生,称之“祛瘀生新”。生新不仅是传统意义上的生新血,而且还包含有生新络的含义,瘀血去,则新血及新络生,生新又反过来促进瘀血的祛除,这与治疗性血管新生有异曲同工之妙。

目前的治疗性血管新生方法中最常用的是外源性促血管生成生长因子(如 VEGF 或 FGF)的基因治疗与重组蛋白质治疗,但血管生成生长因子转基因治疗存在免疫原性、调控困难;血管生成生长因子重组蛋白静脉给药存在是否会发生其他部位的血管异常生长,甚至发生肿瘤的可能;外源性促血管生成生长因子半衰期短,难以通过血脑屏障,要反复给药,易出现副作用等问题,限制了其应用。中医学讲究整体观察,非常注重辨证论治,依据缺血性中风的病机特点是瘀血痹阻脑脉,治予活血化瘀以激发机体内部机制,产生足量 VEGF、FGF 来促血管新生,恢复脑组织血供,而不是仅仅依靠外源补充大量促血管生成生长因子来打破机体的平衡。活血化瘀中药复方如通心络胶囊(由人参、水蛭、全蝎、蜈蚣、赤芍等组成)可促进鸡胚尿囊膜(CAM)的血管增生,其促血管新生作用呈剂量依赖性,其疗效可与 bFGF 相当<sup>[7]</sup>;在对大脑中动脉梗死(MCAO)大鼠进行通心络预防性和治疗性给药后,大鼠脑组织缺血半暗带神经元、海马神经元及软脑膜、室管膜等有大量的 VEGF 表达,表明通心络能够通过促进 VEGF 大量表达而保护脑毛细血管内皮细胞,防止毛细血管消失,促毛细血管新生,从而具有脑保护功

能<sup>[8]</sup>。麝香保心丸(由人参、麝香、人工牛黄、肉桂、苏合香、冰片、蟾酥组成)具有较明显的促血管生成活性,能促进 CAM 的血管生成及促进微血管内皮细胞增殖并形成管腔结构,其促血管生成的机理与之使内皮细胞表达 VEGF 和 bFGF mRNA 增高并释放 VEGF 和 FGF 增多有关<sup>[9]</sup>。

从有限的资料中已经显示出活血化瘀中药可通过治疗性血管新生来改善缺血脑组织的血供,其特点:不是外源性的,而是通过促进机体自身血管生长因子的合成释放增加来实现,诱导方式简单,安全性好,疗效持久,治疗成本低,具有诱人的发展前景。但活血化瘀药促血管新生的有效成分、物质基础、作用机理、使用的最佳剂量等很需要阐明,从而为中药搭桥促血管新生治疗缺血性中风开辟美好前景。

### 参 考 文 献

- 1 Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain [J]. J Clin Invest, 2000, 106(7): 829 ~ 838
- 2 Krupinski J, Kumarp, Wang JM, et al. Prognostic value of blood vessel density in ischemic stroke [J]. Lancet, 1993, 342(5573): 742
- 3 栗世方,王任直,李桂林. 血管内皮生长因子治疗脑缺血实验研究进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2005, 27(1): 115 ~ 119
- 4 刘华,廖维靖,杨万同. 活血化瘀药及其有效成分对缺血性脑损伤的治疗作用 [J]. 中国康复理论与实践, 2003, 9(12): 726 ~ 727
- 5 Senior K. Angiogenesis and functional recovery demonstrated after minor stroke [J]. Lancet, 2001, 358(9284): 817
- 6 马璟曦,罗勇. 脑缺血与血管新生 [J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(3): 192 ~ 195
- 7 王文健,傅晓东,陈伟华,等. 通心络促血管生成作用的实验研究 [J]. 疑难病杂志, 2003, 2(1): 2 ~ 4
- 8 马芳. 通心络促脑缺血后毛细血管新生的实验研究 [J]. 卫生职业教育, 2004, 22(17): 151 ~ 152
- 9 汪姗姗,李勇,范维琥,等. 麝香保心丸对鸡胚绒毛尿囊膜及培养的血管内皮细胞的促血管生成作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(2): 128 ~ 131

(收稿日期 2005-10-24)

(上接第 394 页)

- [J]. 国外医学·妇幼保健分册, 2004, 15(4): 232 ~ 234
- 15 林莲莲,王寅初,陈素华,等. 妊娠糖尿病患者胰岛素样生长因子水平及对胎儿生长发育的影响 [J]. 温州医学院学报, 2003, 33(4): 230 ~ 232
  - 16 尤昭玲,王若光. 妊娠高血压综合征中医药研究思路 [J].

中国中西医结合杂志, 2002, 22(7): 545 ~ 546

- 17 尤昭玲,王若光. 补气活血法对妊娠糖尿病患者静脉血一氧化氮水平影响的研究 [J]. 中国中医药科技, 1999, 6(4): 249 ~ 250

(收稿日期 2005-10-08)